

VPS35基因和帕金森病

乔科平¹,李红燕²

(1.新疆医科大学研究生学院,新疆 乌鲁木齐 830001;

2.新疆维吾尔自治区人民医院神经内科,新疆 乌鲁木齐 830001)

【摘要】 帕金森病(PD)是一种严重威胁中老年人健康和生活质量的神经功能障碍性疾病。该病的发病原因和确切的发病机制仍不清楚。多数研究认为PD是由遗传易感性和环境因素共同作用的多基因疾病。最近,与迟发性常染色体显性遗传帕金森病相关的液泡分拣蛋白35同源基因(VPS35)为PD的发病机制提供了新的线索。对VPS35基因的研究将有助于该病的基因诊断、病理生理学机制的阐明和治疗。

【关键词】 帕金森病;VPS35基因;基因诊断;病理生理学机制

【中图分类号】 R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2016)23—3883—04

VPS35 gene and Parkinson's disease. QIAO Ke-Ping¹, LI Hong-Yan². 1. Postgraduate College of Xinjiang Medical University, Urumchi 830001, Xinjiang, CHINA; 2. Department of Neurology, Xinjiang Uygur Autonomous Region people's Hospital, Urumchi 830001, Xinjiang, CHINA

【Abstract】 Parkinson's disease is a nerve dysfunction disease which seriously threatens the health and quality of life of the elderly. The etiology of the disease and the exact pathogenesis are remains unclear. Most studies suggest that PD is known as a polygenetic disease in which genetic susceptibility and environmental factors may play important roles. Recently, the identification of the vacuolar protein sorting 35 homolog gene (VPS35) is related to the late onset autosomal dominant genetic disease, which provides a new clue for the pathogenesis of PD. Study of VPS35 gene will be helpful for gene diagnosis, elucidation of pathophysiological mechanism and treatment of Parkinson's disease.

【Key words】 Parkinson's disease; Vacuolar protein sorting 35 homolog gene (VPS35) gene; Gene diagnosis; Pathophysiological mechanism

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于老年痴呆的第二常见的神经退行性疾病,平均发病年龄为60~80岁,在超过65岁人群中PD患病率为1%,超过85岁人群中患病率为4%^[1]。帕金森病临床表现主要因多巴胺神经元损伤和丢失导致^[2],其病理改变不仅在大脑和脑干系统还涉及其他器官如,心脏、肠道、膀胱等。目前很多治疗方法可以改善PD的症状,但不能减缓或阻止疾病的发展进程^[3]。帕金森病是多因素作用疾病,与遗传、环境、衰老、病毒^[4]、同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素C(Cys C)、白细胞介素-17(IL-17)^[5]等有关。但随着分子遗传学的发展,越来越多的证据显示遗传因素在帕金森病发病机制中发挥重要作用。在过去的20年里至少有18个染色体位点(PARK1-18)通过多种方法被识别,包括经典的连锁分析、候选基因关联分析、全基因组关联研究、外显子测序等^[6]。到目前为止,已发现与家族性帕金森病明确有关的致病基因有6个,SNCA, LRRK2, VPS35为常染色体显性遗传, PARKIN, PINK1, DJ1为常染色体隐性遗传^[7]。VPS35基因是第一个通过外显子测序被明确的帕金森致病基因^[8]。本文就VPS35基因及其与帕金森病研究

进展进行综述。

1 VPS35基因的结构和功能

VPS35基因,又名PARK17,位于16q11.2位点内,全长29.6 kb,17个外显子,共编码796个氨基酸,分子量是92 000,等电位点是5.32,它属于重组人液泡分拣蛋白基因^[9-10]。

VPS35是进化上保守的retromer复合体上的核心组件主要表达在流动的内涵体膜上^[11-13],能调节蛋白分拣、组装和指导特异性蛋白质运输到反面高尔基网或细胞表面。因此,retromer复合体可以防止特异性蛋白质在溶酶体降解^[14]。retromer复合体主要由两大亚基构成,包括一个负责膜结合和膜变形的SNX二聚体以及一个负责货物选择识别的Vps26-Vps29-Vps35三聚体,两者结合在一个PI3-P-内涵体膜上^[15]。retromer复合体通过调节蛋白分选参与许多不同的细胞代谢过程,除了包括限制SNARE蛋白转运外还有β肾上腺素受体^[16],阳离子非依赖性甘露糖-6-磷酸受体的转运^[17],调节细胞内葡萄糖,铜和铁动态平衡。VPS35通过与货物蛋白的分选序列(sorting motif)结合起来募集货物蛋白。货物选择复合体的核心组分是

基金项目:国家自然科学基金(编号:31560270)

通讯作者:李红燕。E-mail:lhxyx@126.com

VPS35、VPS26和VPS29分别连接在VPS35马蹄形螺旋的两端^[18],它没有膜结合序列,通过与Rab7和GTP蛋白相互作用实现与早期内体结合^[19-20]。货物选择复合体与Rab7的结合限制了本身的流动性,使得VPS35募集的货物蛋白数量增加,从而形成一个稳定的成核复合物。此外,VPS26-VPS29-VPS35复合体还与Rab-GTP酶激活蛋白(GAP) TBC1结构域蛋白家族成员5(TBC1 domain family member 5, TBC1D5)作用,Rab-GTP酶激活蛋白的循环对成核复合物起调节作用,作用机制与Arf1-GTP和Sar1-GTP类似——Arf1-GTP和Sar1-GTP分别调控COP I和COP II上小泡的组装^[21]。

2 VPS35基因中的突变位点

2011年,Vilarino-Guell等^[22]和Zimprich等^[23]应用外显子测序技术发现VPS35(p.D620N)(c.1858G>A)突变是迟发性帕金森病常染色体显性遗传致病基因,也是最常见的错义突变,分别在两个家族中发现了同样的该错义突变,这两个家族分别来自于瑞士和奥地利。其他的罕见突变位点p.P316S、p.R524W、p.I560T、p.H599R、p.M607V可能与帕金森有关,但其致病机制目前还不清楚^[22,24]。由于许多遗传决定因素如不完全外显率、新生突变的影响,要证明这些位点突变是致病的很困难,假如这些突变位点能被证实是致病的,那么根据流行病学调查结果显示,VPS35基因编码区的突变频率约为0.13%。VPS35是继SNCA和LRRK2第三个最常见的家族性帕金森病的致病基因^[22,23,25]。

3 VPS35基因p.D620N突变携带者的临床表现

在VPS35(p.D620N)基因突变的人群研究中,筛查了35例与帕金森病无关的患者并概括了它们的临床表现^[8]。平均年龄51.4岁(45~59岁),白种人占82.9%,有家族史的占91.4%,在VPS35(p.D620N)基因突变病例中,出现动作迟缓、肌肉僵硬、震颤和姿势步态异常的比例分别是91.4%、80%、77.1%和60%,而服用左旋多巴对这些患者都有良好的效果,对这些患者临床表现的评估揭示了VPS35(p.D620N)基因突变在帕金森病的发展中起到一个重要作用,尤其是有家族史和服用左旋多巴有良好效果的患者。

4 VPS35基因突变的致病机制

有研究表明,VPS35基因不仅与PD有关,而且还涉及其他神经系统退行性变疾病,例如阿尔茨海默症(AD)。目前有两个假设通路可能与VPS35诱发PD有关:(1)影响wnt信号传导通路;(2)影响二价铁转运体(DWT1)调节铁离子跨膜转运途径^[8]。

4.1 Wnt信号传导通路 Wnt信号传导通路在中脑多巴胺神经元的发育起到重要作用,Wnt/ β -连环蛋白或者Wnt-PCP通路功能的退化可导致帕金森患者

的主要症状^[26],Wnt/ β -连环蛋白信号传导通路已成为其中一个潜在的帕金森发病机制。在6-羟基多巴胺帕金森病大鼠模型^[27]、MPTP-小鼠和猴子模型^[28-29],甚至帕金森患者中也证实Wnt/ β -连环蛋白信号传导途径受损。活化的Wnt/ β -连环蛋白信号传导通路对神经细胞起保护作用,干扰其信号传导通路的老化过程会引起多巴胺神经元死亡^[30]。通过最近对已明确的PARKIN基因和LRRK2基因突变可导致帕金森病的研究,为wnt信号传导通路和帕金森的发病机理有着密切的关系提供了证据^[31]。研究人员发现wnt蛋白家族传递需要一种复合物:retromer复合体从细胞核到反面高尔基网来回回收Wntless(Wls)受体。VPS35基因突变可能会引起retromer复合体活性缺乏,从而导致Wntless受体降解和Wnt分泌受损,Wnt分泌受损会干扰Wnt信号传导通路增加多巴胺神经元的损伤。

4.2 二价铁转运体(DWT1)调节铁离子跨膜转运途径 retromer复合体介导二价铁转运体(DWT1)错分。当VPS35基因突变引起retromer复合体活性缺乏时导致DWT1调节铁离子跨膜转运途径障碍,铁离子大量沉积细胞内^[32]。 α -突触核蛋白为神经元胞质及细胞膜上的正常成分,在维持神经突触、神经递质转运等方面发挥重要作用,但 α -突触核蛋白聚集或突变后即成为PD病理学标志-路易小体的主要成分。研究表明,铁可诱导 α -突触核蛋白聚集,而聚集和突变的 α -突触核蛋白通过激活小胶质细胞的NOX2,产生大量的 O_2^- 、Iros及PGE₂,导致多巴胺能神经元的损伤^[33]。

另有研究表明,在尸检的阿尔茨海默患者大脑海马回发现VPS35蛋白水平是减少的,实验研究发现,VPS35基因减少可引起的 β -淀粉样蛋白(A β)浓度升高^[34],现在认为淀粉样前体蛋白(APP)与阿尔茨海默病有着密切的联系。APP可以被 β -蛋白酶和 γ -蛋白酶分解;其中 β -蛋白酶和 γ -蛋白酶的连续作用可使APP被分解产生A β 。A β 可以导致脑内老年斑的形成和神经细胞的凋亡,是导致阿尔茨海默病的重要因素。损伤果蝇和老鼠的VPS35基因可增加 β -蛋白酶分泌活性引起高水平的A β 从而导致记忆障碍和突触传递障碍^[35]。在一个阿尔茨海默症Tg2576小鼠模型中,半合子染色体缺失VPS35基因可导致其早期发病和提高类似AD样的神经退行性变,此外也证实了VPS35基因通过促进 β -蛋白酶逆行转运,在小鼠海马神经元胚胎发育中起到关键性作用,同样也提供了VPS35基因在AD发病机制中的进一步见解^[36]。

5 VPS35基因与其他致病基因的关系

帕金森病致病基因多种多样,机制很复杂,各致病基因之间有可能存在相互作用的关系或类似的致病途径,至今没有阐释清楚。富亮氨酸重复序列激酶2(LRRK2)是PD的第二个最常见的致病基因,LRRK2

是一种GTPases激酶,包括Roc-COR结构域、ROC结构域和WD-40结构域。该基因突变最主要影响GTP酶和酪氨酸激酶活性增强,并可以引起ROC结构域和WD-40结构域的改变,从而引起病变。有研究表明,LRRK2在溶酶体转运^[37-38],蛋白分选和转运^[39]有重要作用。Linhar等^[40]利用PD果蝇模型发现LRRK2和VPS35功能上存在相互作用,并且揭示了在多巴胺能神经元里这种相互作用是如何影响活动能力,寿命和对鱼藤酮反应。LRRK2和retromer复合体亚基VPS35的货物识别具有部分相同的分子途径,LRRK2突变可能对retromer起负调节作用。在PD果蝇模型中,过表达的VPS35基因可以减轻因LRRK2(I2020T)突变引起的运动障碍、寿命缩短、果蝇眼表型。VPS35过度表达也减轻了另外两个LRRK2突变位点Y1699C、I1122V引起的运动障碍。Macleod等^[41]的研究证明了VPS35和LRRK2突变位点G2019S之间相互作用,其中VPS35可以保护因LRRK2(G2019S)突变导致的神经元死亡。此外Linhart等^[40]还证实了单独过表达VPS35对鱼藤酮有保护作用,而敲除VPS35对鱼藤酮毒性无显著影响。这与近期公布的数据表明过度表达VPS35防止MPP⁺(一种神经毒素常用的PD模型)对神经元的损害相一致,在敲除VPS35的条件下对细胞活力无显著影响^[42]。

Dhungal等^[43]在酵母菌模型中对相互作用的酵母同源基因VPS35和EIF4G1进行双独立全基因组筛查,结果发现了具有合成致死效果的基因列表,但是在VPS35和EIF4G1删除的酵母菌里只有少量基因有合成致死作用。鉴于VPS35和EIF4G1的已知功能,它们有可能是合成致死基因,并发现这两个基因具有重叠的致病途径,包括蛋白质的靶向运输和内涵体转运。在缺少VPS35的情况下,过度表达的EIF4G1是高度毒性的,而恢复无突变的VPS35基因,可以挽救这种表型。鉴于VPS35是retromer复合体的核心组件,Ross等^[44]预测EIF4G1毒性可能是因为retromer复合体缺少VPS35导致功能丧失。为了支持这一假说,其他retromer组件如VPS26的缺乏同样增强EIF4G1的毒性。这种毒性是归因于蛋白毒性压力,过表达的EIF4G1伴随VPS35不足导致蛋白质错误折叠和聚集(Hsp104 GFP),以及增加内质网应激(ER),未折叠蛋白反应(UPR)。这些结果表明,retromer复合体可以改善和减轻因EIF4G1负转录调控引起的蛋白错误折叠和异常积聚。此外,酵母同源分选蛋白VPS10(即调节神经元存活和神经营养信号的跨膜蛋白)的过表达在EIF4G1负转录调控-VPS35缺失系统起保护作用,这可能表明VPS35通过VPS10减轻EIF4G1毒性。作为人类VPS10家族成员(包括sortilin, SORL1,和sorcs1/2/3)也和神经退行性疾病有关,这些研究结果可以发

现蛋白质聚集紊乱的一般过程,进而给予有针对性的靶向治疗。

VPS35基因与其他基因之间是否存在相同的分子通路或者存在相互作用等问题已被提出,有待进一步研究。深入探查该基因结构与功能变化与帕金森病发病的相关性无疑具有特别重要的理论和临床价值。

6 展望

由于帕金森病发病机制复杂,病理变化多样,可能受到基因-基因和基因-环境多重复杂因素的影响,所以我们在研究过程中不但要注意单个因素的作用,更应该注意因素和因素间的协同作用。阐明帕金森病的病因与发病机制,建立客观和可靠的诊断手段,寻找非常有效而副作用少的治疗药物及方法仍然是21世纪神经科学领域的重要研究方向之一。VPS35基因突变是对帕金森病研究的一个新的亮点。VPS35基因突变提供了一个重要而新的分子靶点,通过有针对性的疗法提高retromer复合体的活性,在疾病早期阶段为帕金森患者提供一个有效的治疗。长期服用外源性帕金森病药物会产生不良反应,而基因治疗克服了这一点,它可以通过直接调节大脑的化学信号,进一步削弱副作用。帕金森病是一种严重影响中老年人健康和生活质量的神经系统变性疾病,目前还无法根治。VPS35基因突变的发现从临床、遗传和病理视角改变了我们对帕金森病的理解,在研究发病及治疗都提供了新的思路,并有可能解释相似研究及其他神经退化性疾病。VPS35基因发现时间还不长,其结构和功能机制都有待进一步研究。

参考文献

- [1] de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2006, 5(6): 525-535.
- [2] Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(12): 1128-1139.
- [3] Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease [J]. Curr Opin Neurol, 2012, 25(4): 433-47.
- [4] 唐春燕,徐仁仞. 病毒感染和帕金森病[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(4): 1011-1015.
- [5] 曹雄彬,宫丽,戴军. IL-17、胱抑素C、同型半胱氨酸在帕金森病患者中的表达及意义[J]. 海南医学, 2015, 26(13): 1894-1897.
- [6] Deng H, Liang H, Jankovic J. F-box only protein 7 gene in parkinsonian-pyramidal disease [J]. JAMA Neurol, 2013, 70(1): 20-24.
- [7] Trinh J, Farrer M. Advances in the genetics of Parkinson disease [J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(8): 445-454.
- [8] Deng H, Gao K, Jankovic J. The VPS35 gene and Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2013, 28(5): 569-575.
- [9] Edgar AJ, Polak JM. Human homologues of yeast vacuolar protein sorting 29 and 35 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 277(3): 622-630.
- [10] Zhang P, Yu L, Gao J, et al. Cloning and characterization of human VPS35 and mouse Vps35 and mapping of VPS35 to human chromosome 16q13-q21 [J]. Genomics, 2000, 70(2): 253-257.

- [11] Arighi CN, Hartnell LM, Aguilar RC, et al. Role of the mammalian retromer in sorting of the cation-independent mannose 6-phosphate receptor [J]. *J Cell Biol*, 2004, 165(1): 123-133.
- [12] Seaman MN. Cargo-selective endosomal sorting for retrieval to the Golgi requires retromer [J]. *J Cell Biol*, 2004, 165(1): 111-122.
- [13] Haft CR, de la Luz Sierra M, Bafford R, et al. Human orthologs of yeast vacuolar protein sorting proteins Vps26, 29, and 35: assembly into multimeric complexes [J]. *Mol Biol Cell*, 2000, 11(12): 4105-4116.
- [14] Lieu ZZ, Gleeson PA. Endosome-to-Golgi transport pathways in physiological processes [J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(3): 395-408.
- [15] Wassmer T, Attar N, Bujny MV, et al. A loss-of-function screen reveals SNX5 and SNX6 as potential components of the mammalian retromer [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 1): 45-54.
- [16] Temkin P, Lauffer B, Jager S, et al. SNX27 mediates retromer tubule entry and endosome-to-plasma membrane trafficking of signalling receptors [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(6): 715-721.
- [17] Seaman MN. Identification of a novel conserved sorting motif required for retromer-mediated endosome-to-TGN retrieval [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 14): 2378-2389.
- [18] Norwood SJ, Shaw DJ, Cowieson NP, et al. Assembly and solution structure of the core retromer protein complex [J]. *Traffic*, 2011, 12(1): 56-71.
- [19] Balderhaar HJ, Arlt H, Ostrowicz C, et al. The Rab GTPase Ypt7 is linked to retromer-mediated receptor recycling and fusion at the yeast late endosome [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 23): 4085-4094.
- [20] Seaman MN, Harbour ME, Tattersall D, et al. Membrane recruitment of the cargo-selective retromer subcomplex is catalysed by the small GTPase Rab7 and inhibited by the Rab-GAP TBC1D5 [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 14): 2371-8232.
- [21] Pucadyil TJ, Schmid SL. Conserved functions of membrane active GTPases in coated vesicle formation [J]. *Science*, 2009, 325(5945): 1217-1220.
- [22] Vilarino-Guell C, Wider C, Ross OA, et al. VPS35 mutations in Parkinson disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 89(1): 162-167.
- [23] Zimprich A, Benet-Pages A, Struhal W, et al. A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 89(1): 168-175.
- [24] Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, et al. A multi-centre clinico-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants [J]. *J Med Genet*, 2012, 49(11): 721-726.
- [25] Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, et al. A multi-centre clinico-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants [J]. *J Med Genet*, 2012, 49(11): 721-726.
- [26] Inestrosa NC, Arenas E. Emerging roles of Wnts in the adult nervous system [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(2): 77-86.
- [27] Dun Y, Li G, Yang Y, et al. Inhibition of the canonical Wnt pathway by Dickkopf-1 contributes to the neurodegeneration in 6-OHDA-lesioned rats [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 525(2): 83-88.
- [28] L'Episcopo F, Tirolo C, Testa N, et al. Reactive astrocytes and Wnt/beta-catenin signaling link nigrostriatal injury to repair in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 41(2): 508-527.
- [29] Ohnuki T, Nakamura A, Okuyama S, et al. Gene expression profiling in progressively MPTP-lesioned macaques reveals molecular pathways associated with sporadic Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2010, 1346: 26-42.
- [30] L'episcopo F, Serapide MF, Tirolo C, et al. A Wnt1 regulated Frizzled-1/beta-Catenin signaling pathway as a candidate regulatory circuit controlling mesencephalic dopaminergic neuron-astrocyte crosstalk: Therapeutical relevance for neuron survival and neuroprotection [J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6: 49.
- [31] Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(4): 1161-1218.
- [32] Dusek P, Jankovic J, Le W. Iron dysregulation in movement disorders [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(1): 1-18.
- [33] Li WJ, Jiang H, Song N, et al. Dose- and time-dependent alpha-synuclein aggregation induced by ferric iron in SK-N-SH cells [J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26(3): 205-210.
- [34] Bhalla A, Vetanovetz CP, Morel E, et al. The location and trafficking routes of the neuronal retromer and its role in amyloid precursor protein transport [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 47(1): 126-134.
- [35] Wen L, Tang FL, Hong Y, et al. VPS35 haploinsufficiency increases Alzheimer's disease neuropathology [J]. *J Cell Biol*, 2011, 195(5): 765-779.
- [36] Wang CL, Tang FL, Peng Y, et al. VPS35 regulates developing mouse hippocampal neuronal morphogenesis by promoting retrograde trafficking of BACE1 [J]. *Biol Open*, 2012, 1(12): 1248-1257.
- [37] Xiong Y, Coombes CE, Kilaru A, et al. GTPase activity plays a key role in the pathobiology of LRRK2 [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(4): e1000902.
- [38] Piccoli G, Condliffe SB, Bauer M, et al. LRRK2 controls synaptic vesicle storage and mobilization within the recycling pool [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(6): 2225-2237.
- [39] Sakaguchi-Nakashima A, Meir JY, Jin Y, et al. LRK-1, a C. elegans PARK8-related kinase, regulates axonal-dendritic polarity of SV proteins [J]. *Curr Biol*, 2007, 17(7): 592-598.
- [40] Linhart R, Wong SA, Cao J, et al. Vacuolar protein sorting 35 (Vps35) rescues locomotor deficits and shortened lifespan in Drosophila expressing a Parkinson's disease mutant of Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) [J]. *Mol Neurodegener*, 2014, 9: 23.
- [41] MacLeod DA, Rhinn H, Kuwahara T, et al. RAB7L1 interacts with LRRK2 to modify intraneuronal protein sorting and Parkinson's disease risk [J]. *Neuron*, 2013, 77(3): 425-439.
- [42] Bi F, Li F, Huang C, Zhou H. Pathogenic mutation in VPS35 impairs its protection against MPP(+) cytotoxicity [J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(2): 149-155.
- [43] Dhungel N, Eleuteri S, Li LB, et al. Parkinson's disease genes VPS35 and EIF4G1 interact genetically and converge on alpha-synuclein [J]. *Neuron*, 2015, 85(1): 76-87.
- [44] Ross OA, Cook C, Petrucelli L. Linking the VPS35 and EIF4G1 pathways in Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2015, 85(1): 1-3.

(收稿日期:2016-05-13)